

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1954

N°
903

T H E S E

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

M A R T I N Philippe

né le 2 Février 1927 à PARIS (VI°)

Présentée et soutenue publiquement le

TITRE

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES INFECTIONS FUNGIQUES

SUSCEPTIBLES DE COMPLIQUER LES TRAITEMENTS ANTIBIOTIQUES

Président

Monsieur le Professeur LEMAIRE

Edition A.G.E.M.P.

1954

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : MARTIN
Prénop : Philippe

Date de soutenance :

N° d'ordre :

1

MARTIN Philippe
Contribution à l'étude des
infections fungiques suscep-
tibles de compliquer les
traitements antibiotiques
PARIS Dact. in-4° 21 P.
Thèse Méd. Paris 1954
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1954

2

MARTIN Philippe
Contribution à l'étude des
infections fungiques suscep-
tibles de compliquer les
traitements antibiotiques
PARIS Dact. in-4° 21 P.
Thèse Méd. Paris 1954
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1954

3

MARTIN Philippe
Contribution à l'étude des
infections fungiques suscep-
tibles de compliquer les
traitements antibiotiques
PARIS Dact. in-4° 21 P.
Thèse Méd. Paris 1954
N°
Ed. A.G.E.M.P.

4

MARTIN Philippe
Contribution à l'étude des
infections fungiques suscep-
tibles de compliquer les
traitements antibiotiques
PARIS Dact. in-4° 21 P.
Thèse Méd. Paris 1954
N°
Ed. A.G.E.M.P.

F A C U L T E D E M E D E C I N E D E P A R I S

Année 1954

N°

T H E S E

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

M A R T I N Philippe

né le 2 Février 1927 à PARIS (VI°)

Présentée et soutenue publiquement le

TITRE

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES INFECTIONS FUNGIQUES

SUSCEPTIBLES DE COMPLIQUER LES TRAITEMENTS ANTIBIOTIQUES

Président

Monsieur le Professeur LEMAIRE

Edition A.G.E.M.P.



DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN - BRINDEAU - CADENAT - CARNOT - CHABROL
CHEVASSU - CHIRAY - CLERC - DELBET - GOUGEROT (H) - GUILLAIN -
HARVIER - LAUBRY - LEMAITRE - LEMIERRE - LHERMITTE - LIAN -
LOEPER - MARION - MATHIEU - MOCQUOT - MULON - OLIVIER (E) -
OMBREDANNE - SANNIE - SEZARY - TANCN -.

DOYEN Léon BINET (Nombre de
l'Institut)

ASSESEUR Jean VERNE

I. - PROFESSEURS

MM.

Anatomie	CORDIER (G)
Anatomie Pathologique	DELARUE (A)
Bactériologie	GASTINEL (P)
Biologie appliquée à l'Education Nationale et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie Médicale	VERNE (J)
Cancérologie Médicale et Sociale	HUGUENIN (R)
Carcinologie	OBERLING (C)
(Hotel Dieu	BRCCQ (P)
Cliniques (Broussais	DE GAUDARD D'ALLAINES
Chirurgicales (Salpêtrière	MONDOR (H)
(Cochin	QUENU (J)
Clinique Chirurgicale Réparatrice et Orthopédique	MERLE D'AUBIGNE (R)
Clinique de Cardiologie	DONZELOT (E)
Clinique de Chirurgie Infantile et d'Or- thopédie	FEVRE (M)
Clinique de Chirurgie Pleuro-pulmonaire ..	MONOD (R)
Clinique de la Tuberculose	BERNARD (E)
Clinique de Neuro-Chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D)
Clinique de Puréiculture	LELONG (M)
Clinique des Maladies cutanées et Syphilitiques	DEGOS (R)
Clinique des Maladies du Sang	CHEVALIER (P)
Clinique des Maladies du Système nerveux .	ALAJOUANINE (T)
Clinique des Maladies des Enfants	DEBRE (R)
Cliniques des Maladies infectieuses ...	MOLLARET (P)
Cliniques des maladies mentales et de l'Encéphale	DELAY (J)

Clinique du Diabète sucré et des maladie de la nutrition	BOULIN (R)
Clinique Gynécologie	FUNCK-BRENTANO
Clinique Médicale d'Hydro-climatologie Thérapeutique	JUSTIN-BESANCON
Clinique Médicale Propédeutique	PASTEUR-VALLERY-RADOT
(Tarnier	LANTUEJOU (P)
Cliniques Obstétricales (Baudelocque	LEVY-SOLAL (E)
(Port-Royal	LACOMME (M)
Clinique Ophtalmologique	ELTER (E)
Clinique Oto-Rhino-Laryngologique	AUBIN (A)
Clinique Physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)...	RICHET (C)
Clinique Psychiatrique Infantile	HEUYER (C)
Clinique Rhumatologique	COSTE (F)
Clinique Stomatologique	DECHAUME (M)
Clinique Thérapeutique Chirurgicale	SENEQUE (J)
Clinique Thérapeutique Médicale	LEMAIRE
Clinique Urologique	FEY (B)
Embryologie	GIROUD (A)
Génétique	LAMY (M)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie .	MOUQUIN (M)
Histologie	CHAMPY (C)
Hygiène et Clinique de la première enfance .	CATHALA (J)
Hygiène et Médecine Préventive	JOANNON (C)
Médecine du Travail	DESCILLE (H)
Médecine Légale	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie et Histoire Naturelle Médicale	GAILLIARD (H)
Pathologie Chirurgicale	N
Pathologie Exotique	LAVIER (G)
Pathologie Expérimentale et comparée	LENEGRE (J)
Pathologie et Thérapeutique Générales	N
Pharmacologie et matière Médicale	HAZARD (R)
Physico-Chimie Médicale (chaire à titre personnel)	DOGNON (A)
Physiologie	SINET (L)
Physique Médicale	STROHL (A)
Radiologie Médicale	DESGREZ (H)
Technique Chirurgicale	MOULONGUET (P)
Thérapeutique	TURPIN (R)
Chaire de la Clinique Médico-Sociale du dia- bète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE

MAITRE DE CONFERENCES-AGREGES -ET AGREGES

Anatomie	(DELMAS (A)
	(DEBEYRE (J)

Anatomic Pathologie	(GAUTHIER- VILLARS (Mello P. Pr. s. Ch. (BUSSE (F) (GOUYGOU (FASQUELLE (R) (NEVOT (A) (BOURLIERE (ETTORI (J) Pr.s;Ch. (JAYLE(MF) Pr. s. Ch. (SCHAPIRA (G) (DUPERRAT (BUIILLARD Pr.s. Ch. (COUJARD (R) (DEBRAY (C) (BOYER (DUPARIS (M) (DEROBERT (L) (HADENGUE (GAULTIER (M) (DAVID (SEZE (S. de) (GRASSET (J) (LEPAGE (F) (LAYET (M) (LERGER (R) (PAVINA (J) (VARANGOT (J) (MORIN (OFFRET (G) (DESVIGNES (P) (JUDET (HALPHEN (D)P.s.ch. (AUBRY (MADURO (R) (BRUMPT (L) (CHABAUD (ABOULKER (P) (BAUMANN (J) (GOSSET (J) (HUGUIER (J) (LAURENCE (G) (LEGER (L) (OLIVIER (Cl) (PADOVANI (P) (LORTAT-JACOB (POILLEUX (M) (ROUX (RUDIER (J.C) (VERNE (J.M.) (MERKLEN (P) (BERNARD (J) (BOUDIN (G)
Bactériologie	
Biologie Médicale	
Chimie Médicale	
Dermato-Syphiligraphie	
Histologie	
Hydrologie	
Hygiène	
Médecine Légale	
Neuro-Chirurgie	
Neurologie	
Obstétrique	
Ophthalmologie	
Orthopédie	
Oto-Rhino-Laryngologie	
Parasitologie	
Parasitologie Coloniale	
Pathologie Chirurgicale	
Pathologie Expérimentale	

	(CASTAIGNE (P)
	(CONTE (M)
	(DECOURT (J)
	(DOMART (A)
	(DREYFUS (Gilbert)
	(FAUVERT (R)
Pathologie Médicale	(HAMBURGER (J)
	(KOURILSKY (R)
	(MILLIEZ (P)
	(PERRAULT (M)
	(RAMBERT (P)
	(THIEFFRY (St.)
	(TURIAF (J)
	(LAROCHE
	(PEQUIGNOT
	(LAMOTTE
Pédiatrie	(LAPLANE (R)
	(MARIE (J)
Pharmacologie	(LEVY Melle Pr. s. ch.
	(CHEYMOL (J.H.) Pr. s. ch.
Physique Médicale	(DJOURNO (A)
	(COUGEROT (L)
Physiologie	(BARGETON (D) Pr. s. Ch.
	(PARROT (J.L.)
Phtisiologie	(KREIS
Psychiatrie	(BARUK (H)
Psychiatrie Infantile	(MICHAUX (L)
Stomatologie	(CHAPUT Mme
	(CERNEA
Puériculture	(JOSEPH
Thérapeutique	(PERRAULT Chargé de
	l'enseignement.
Urologie	(KUSS (R)

III. - PROFESSEURS HONORAIRES
ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE
pour le Service des Examens.

MM. BRINDEAU (A) (Obstétrique), GATELLIER (J) (clinique Chirurgicale), LE LORRIER (V) (Obstétrique), VAUDESCAL (R) (Obstétrique).

IV. - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

MM.

Clinique Chirurgicale	(AMELINE (A)
	(MESNEGAUX (G)
	(PATEL (J)
	(SIGARD (A)

MM.

Clinique Médicale		(BROUET (G)
		(CACHERA (R)
		(GARCIN (J)
		(HAGUENEAU (M)
		(MARCHAL (C)
		(SOULIE (E)
Clinique Obstétricale		(DIGONNET (L)
		(EGALLE (G)
Clinique Ophtalmologique		RENART (G)
Clinique Urologique		COUVELAIRE (R)

MM.

Secrétaire de la Faculté		MOREL (J)
Secrétaire Adjoint		Melle CHANTREUIL (G)

Conservateur		Dr. A. HAHN
Bibliothécaires		M. DOUAN (G), Melles
		DUMAITRE (P), GOICHON (AM)
		LE NOIR (G), METIN (F)

Par délibération en date du 9 dec. 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Monsieur Le Professeur LEMAIRE

Qui m'a fait l'honneur de présider cette thèse.

A ma Femme

A mes Parents

A ma Grand-Mère

A mes Beaux-Parents

A ma Famille

A mes Amis.

Table des Matières

	Pages.
I. - Introduction	1
II. - Etude Clinique.....	4
III. - Etude Etiologique.....	10
IV. - Etude Pathogénique.....	15
V. - Prophylaxie et traitement	18
VI. - Conclusions.....	20
VII. - Bibliographie.....	22

I - INTRODUCTION -

Dès l'introduction des antibiotiques en thérapeutique anti-infectieuse, des incidents ont été observés, prouvant que les substances utilisées n'étaient pas entièrement dépourvues de toxicité. Cependant une meilleure connaissance de la posologie, du mode d'administration et des indications des antibiotiques, limitèrent bientôt ces manifestations, trop inconstantes et surtout généralement trop bénignes pour devoir être inscrites au passif d'une thérapeutique dont il n'est plus besoin de souligner la valeur.

Ces derniers temps, alors que l'arsenal antibiotique s'est enrichi de toute une gamme de bactériostatiques précieux, des complications d'un autre ordre ont été signalées, avec une fréquence accrue : nous voulons parler des manifestations dues à des levures, presque toujours à *Candida albicans*, plus rarement à des souches d'*Aspergillus*, et dont le polymorphisme clinique et anatomopathologique est tel que l'on a pu primitivement méconnaître leur étiologie commune. Aux classiques, mycoses cutanées, rares semble-t-il, il faut ajouter des formes beaucoup plus redoutables de localisations viscérales, pulmonaires, myo et endocardiques, rénales génito-urinaires, méningées. Au groupe des accidents qui nous occupent, il faut également adjoindre ces "diarrhées des antibiotiques", souvent dues au staphylocoque, mais dans lesquelles la présence des mycoses est fréquente, sinon constante.

Certes, ces infections fongiques restent rares en regard de la multiplicité des traitements antibiotiques journallement

appliqués ; cependant, avons-nous dit, elles semblent actuellement se multiplier, peut-être simplement parce que mieux connues et plus facilement rapportées à leur véritable cause. Considérées comme bénignes, elles connaissent parfois des évolutions gravissimes qui leur confèrent une importance certaine.

Enfin, la pathogénie de ces infections soulève des problèmes intéressants qui ne sont encore résolus que par des hypothèses, vraisemblables et quasi-universellement admises. Des auteurs cependant continuent à nier la relation de causalité entre la thérapeutique antibiotique et les complications fungiques qui l'accompagnent parfois. Nous verrons que leurs arguments ne peuvent être rejetés sans discussion.

Un dernier aspect des infections fungiques de l'antibiothérapie complète l'intérêt de la question : rares, sinon inexistantes au temps de la pénicillinothérapie et de la streptomycinothérapie, les infections fungiques ont paru se multiplier à la suite de l'introduction en thérapeutique anti-infectieuse, de l'auroreomycine, de la terramycine, de la chloromycétine. Le mode d'action des divers antibiotiques, sulfamides compris, pourrait cependant rendre compte de ces accidents, quelle que soit la structure chimique et quelles que soient également les variétés microbiennes sur lesquelles ils agissent. Pourquoi la streptomycine ne semble-t-elle guère favoriser l'apparition des mycoses, alors qu'elle est précisément administrée dans les conditions prolongées nécessaires à de tels accidents ?

A notre connaissance, un seul cas de mycose après traitement par l'isoniazide a été signalé. Il est bien évident que dans l'apparition de ces infections secondaires, un grand nombre de facteurs favorisants et déclenchants sont en cause, relevant et de l'activité antibiotique spécifique du produit utilisé, et de son mode d'administration, et de l'infection causale, et, enfin du terrain sur lequel se joue le conflit infection-antibiotique.

Nous essayerons, dans la présente étude, de clarifier

les données étiologiques de ce problème. Mais désirant avant tout demeurer sur le plan pratique qui est le nôtre, c'est surtout l'aspect clinique, anatomopathologique et étiologique de ces levures qui retiendra notre attention. La discussion pathogénique qui suivra l'exposé des faits d'observation aura surtout pour objet de mieux pénétrer les circonstances favorisantes dans lesquelles apparaissent les accidents qui nous occupent, et, par conséquent, de tenter de les éviter ou de les combattre : c'est ce que nous chercherons à étudier dans le chapitre qui clot ce travail et qui est consacré à la prophylaxie et au traitement des infections fungiques qui compliquent parfois les cures d'antibiotiques.

Empressons-nous d'ajouter que ces accidents restent suffisamment rares et souvent bénins pour ne pas entacher la valeur du traitement qu'ils peuvent compliquer. Mais cette "pathologie de la levure " (CHAPTAL) mérite, nous a-t-il semblé, une mise au point à laquelle nous sommes heureux de contribuer, dans la mesure de nos faibles moyens.

II - ETUDE CLINIQUE -

Il semble que ce soit WEINSTEIN qui le premier, en 1947, ait rapporté cinq observations dans lesquelles est apparue au cours d'un traitement antibiotique spécifique, une nouvelle infection conditionnée par des germes résistants à l'antibiotique appliqué à la maladie primitive. On savait d'ailleurs d'jà que la suppression d'un groupe d'organismes pathogènes peut, permettre la multiplication d'une souche antérieurement existante ; les germes qui la composent peuvent alors acquérir une virulence intense, envahir les tissus et y déterminer ce que l'on a appelé une surinfection.

En 1950, HARRIS a constaté chez 135 malades traités pour brucellose chronique par l'auréomycine ou la chloromycétine - dans certains cas, les ~~deux~~ antibiotiques ont été associés - des accidents thérapeutiques d'un type et d'une gravité jusqu'ici non observés. C'est ainsi que plus de 60 % des malades femmes et près de 20 % des hommes ont accusé des nausées, vomissements, des brûlures épigastriques, et de la diarrhée. La fréquence des manifestations digestives a surtout été élevée à la suite de l'administration de l'auréomycine qui dans la moitié des cas traités par 2 à 4 grammes d'antibiotique par jour, a entraîné des lésions des muqueuses buccale, labiale, pharyngée, linguale ; les 24 femmes atteintes de lésions buccales présentaient en outre des réactions irritatives au niveau des régions ano-vulvo-vaginales. La culture des prélèvements a régulièrement mis en évidence *Candida albicans*.

Des phénomènes analogues ont été décrits par WOODS et ses collaborateurs chez 25 malades traités par la pénicilline l'auréomycine ou la chloromycétine, et présentant une moniliase confirmée par les cultures. Cliniquement, les malades présentaient des lésions buccales, une langue pileuse, ou encore une diarrhée persistante.

Même constatation faite par TOMASZEWSKI chez 126 malades soumis au traitement antibiotique par la chloromycétine et l'auréomycine : les lésions linguales sont apparues avec prédilection chez 1 femmes, et chez les sujets antérieurement traités par la pénicilline ou la streptomycine. Des frottis ont permis de constater le plus souvent la disparition rapide de la flore buccale normale, et son remplacement par une flore fungique où dominait *C. albicans*.

Il est difficile de séparer les localisations oropharyngiennes des infections oesophagiennes, digestives, et des diarrhées par antibiotiques. Nous allons les envisager ensemble, puisque cliniquement l'infection orale se propage généralement tout le long du tractus digestif.

Notons d'ailleurs qu'il existe des cas de généralisation de l'infection fungique, avec septicémie et déterminations viscérales multiples. L'évolution est alors mortelle.

On doit à R. & B. GOIFFON de belles études coprologiques des diarrhées par antibiotiques. Tous les observateurs ont été comme eux frappés par l'absence d'odeur fécale des selles des sujets soumis à un traitement antibiotique, qu'il y ait ou non diarrhée. Selon l'importance de l'irritation de la muqueuse, les selles de diarrhée par antibiotique sont dépourvues de leur liant normal, dû aux microbes et aux sécrétions de la muqueuse : elles sont friables et n'adhèrent pas au verre. Microscopiquement, on constate une abondante cellulose digostible, l'absence de flore iodophile, et un grand nombre de levures ; sur les frottis colorés par le Gram, la flore est pauvre, ou monomorphe, composé de bacilles Gram-négatifs, ayant la morphologie des enterobacteriaceae, peu ou pas de bâtonnets Gram positifs, des cocci en nombre variable, jamais de spirochètes

intestinaux. KLIGMAN, TOMASWESKI, ont signalé des diarrhées à *Candida*. Il s'agit donc bien d'un microbisme fécal substitué dans lequel l'abondance des levures contraste avec la pauvreté de la flore iodophile.

Les localisations viscérales des mycoses par antibiotiques constituent une forme très redoutable des accidents qui nous occupent : pulmonaires, rénales, cardiaques, méningées, ces déterminations entraînent la mort du sujet. Il est vrai que seuls les cas mortels sont identifiés.

Le malade de DUROUX, JARNIOU & GRABOTIER offre un exemple de mycose pulmonaire mortelle provoquée par les antibiotiques. Il s'agissait d'un sujet atteint de suppuration broncho-pulmonaire d'évolution prolongée et à rechutes successives, traité par des cures de divers antibiotiques, pénicilline, streptomycine, auréomycine, terramycine, et magnacycine. Après cinq mois de traitement, au cours duquel les antibiotiques se sont succédés, l'état du malade s'aggrave brusquement, les images radiologiques se modifient et pour la première fois les levures (*Candida tropicalis*) apparaissent dans l'expectoration. Le malade succombe dans une hémoptysie foudroyante. La vérification devait montrer un gros bloc de broncho-pneumonie chronique contenant les mêmes levures que l'expectoration. L'étude mycologique montra en effet le même *Candida tropicalis*.

Mais, le plus souvent, les déterminations sont pluriviscérales. Tandis qu'OBLATT et ses collaborateurs ont rapporté six cas de moniliase pulmonaire, ZIMMERMANN devait décrire trois cas d'endocardite, dont un mortel dû à *Candida albicans* et deux à un *Aspergillus*.

Chez le malade de GAUSEWITZ, un garçon de 10 ans les lésions dues à *Candida Albicans* siégeaient au niveau du myocarde, des poumons, des reins et de la thyroïde.

Le premier malade de C. BROWN jr, un homme de 47 ans, est traité pour infection respiratoire par la pénicilline et l'auréomycine, traitement qui est suivi de l'installation d'une anémie aplastique intense,,justifiant des transfusions sanguines.

Le malade est hospitalisé ultérieurement pour ictère sérique et début de pneumonie. Le traitement comporte entre autres des injections de pénicilline et de terramycine. Au quatrième jour on découvre une infection fongique au niveau de la muqueuse buccale ; l'évolution se complique d'ulcère oesophagiens et de bronchopneumonie hémorragique étendue. A l'autopsie, on isole des lésions ulcéreuses oesophagiennes et pulmonaires de nombreuses levures qui, à la culture, sont identifiées comme *C. albicans*.

Chez un second malade, un homme de 50 ans, une infection pulmonaire est traitée par divers antibiotiques, oxytétracycline, chloromycétine, auréomycine, pénicilline. La bacilloscopie donne du streptocoque viridans, des levures retrouvées dans les urines, puis dans les hémocultures (*C. albicans*.) Après interruption des antibiotiques, on donne des sulfamides, puis un traitement ioduré. L'état ne s'en aggrave pas moins, avec condensation progressive du poumon gauche, apparition de pétéchies cutanées et expectorations sanglantes. La nécropsie révéla la présence de thrombi au niveau de la veine cave inférieure et des embolies pulmonaires multiples, bilatérales. Les coupes microscopiques ont établi la présence de *C. albicans* dans les thrombi, les deux poumons, et dans un abcès périrénal.

Une femme de 66 ans, porteuse d'ulcères torpides des membres inférieures, a été traitée à plusieurs reprises par la pénicilline, la streptomycine, la sulfadiazine. Après un épisode d'hyperthermie et coma, jugulé par les antibiotiques, l'état s'aggrave à nouveau, commandant un traitement par l'auréomycine par voie intra-veineuse, la chloromycétine peros, la pénicilline ; après défervescence, apparaissent des ulcérations buccales qui font cesser tous les antibiotiques et qui sont traitées par des applications locales de violet de gentiane. Un ictère apparaît, s'aggrave, et le malade succombe. Les hémocultures, le L.C.R. sont négatifs, les urines contiennent du proteus et du b.pyocyanique, les prélèvements pharyngés donnent du *E. coli*. La dernière hémoculture devait cependant donner des levures probablement du genre *Candida*. L'autopsie permit de constater la présence d'abcès multiples au niveau du cer-

veau, du myocarde et des reins, avec abondants micro-organismes du type levures.

Il existe donc quelques cas authentiques de moniliase généralisée d'évolution fatale, sans déterminations cutanées, et qui paraissent bien en rapport, avec le traitement antibiotique préalable. Le malade de GAUSEWITZ présentait des lésions du myocarde, des poumons, des reins et de la thyroïde, attribuables à *C. albicans*. ZIMMERMANN a rapporté trois cas d'endocardite, dont un mortel dû à *Candida albicans*, et deux dûs à l'*aspergillus*. Cet auteur insiste sur le rôle des antibiotiques dans la dissémination des infections fungiques.

L'observation de CARRON et CHAVANIS paraît unique dans son genre. Elle concerne en effet une méningite à levure apparue dans les suites d'une méningite suppurée traitée pendant plusieurs mois par les antibiotiques ; l'administration se fit à la fois par injections et par prises buccales. A plusieurs reprises on devait trouver un *Candida albicans* pathogène pour la souris et le rat. Cette fois l'arrêt de tout traitement antibiotique devait entraîner la guérison spontanée.

Parmi les complications mycosiques, les méningites à *Candida* sont en principe secondaires à des septicémies, et, le plus souvent, mortelles. Si la présente observation a échappé à ce pronostic, c'est sans doute par suite de l'absence de septicémie et peut-être du caractère secondaire de la mycose.

Il est curieux de constater la rareté des observations relatives aux mycoses cutanées post-antibiothérapiques. Le cas de WATTRIN et BEUREY doit donc être signalé. Mais le plus souvent il s'agit de mycoses cutané-muqueuses et ultérieurement viscérales, ce qui explique le caractère de haute gravité habituellement conféré aux observations décrites.

Les circonstances étiologiques dans lesquelles ces accidents thérapeutiques apparaissent sont de première importance pour la compréhension et la prévention de ces mycoses.

C'est donc à l'étiologie des infections fongiques par antibiotiques que nous allons maintenant consacrer les pages qui suivent.

III. Etude Etiologique.

Quatre ordres de facteurs sont ici à considérer :

- La levure responsable,
- L'antibiotique utilisé,
- Le mode de son administration, sa posologie,
- Enfin la maladie causale traitée, et le terrain sur lequel elle évolue.

La levure :

Le micro-organisme en cause est, dans la très grande majorité des cas, *Candida (Monilia) Albicans* ; cependant on a signalé la variété *C. tropicalis*, et quelques cas d'aspergillose.

Les myces provoquent surtout des manifestations secondaires à l'irritation des muqueuses, sous forme de stomatite et angine, glossite, langue noire pileuse, perlèche, diarrhée, prurit ano-vulvaire, lésions génito-cru-
rales. Les lésions buccales sont de loin les plus fréquemment observées, mais si elles peuvent relever d'une infection fongique, elles peuvent également être conditionnées par une carence vitaminique, une réaction allergique, une infection à bacilles ou à virus, une irritation primitive enfin. Le diagnostic étiologique repose évidemment sur l'isolement de la levure chez les sujets présentant ces réactions, mais cet isolement n'est pas à lui seul suffisant. *C. albicans* est en effet un micro-organisme endogène présent chez nombre de sujets indemnes, et appartient à la flore normale des voies respiratoires et digestives. Chez les sujets traités par les antibiotiques, *C. albicans* se trouve en très grande quantité dans la cavité buccale et dans les fèces, qu'il y ait ou non réaction pathologique des muqueuses. Nous verrons plus loin comment on explique actuellement cette pullulation.

A côté de *Candida albican*, quelques infections fongiques par antibiotiques ont été attribuées à des variétés d'*Aspergillus*. Les aspergillose humaines sont rares, bien que ces levures soient des parasites importants chez les gallinacés. Nous avons vu que ZIMMERMANN avait observé deux cas d'endocardite post-antibiotiques attribués à l'*Aspergillus*. KLIGMAN a mis en évidence ces mycoses dans la muqueuse intestinale de deux sujets traités pendant de longs mois par le sulfathiazole succinique et la streptomycine pour affections intestinales mal précisées. La diarrhée chronique dont étaient atteints ces malades, le traitement antibiotique prolongé, avaient dû prédisposer à l'infection fongique terminale peut-être plus en rapport avec un état de déficience générale et locale qu'avec les modifications de la flore intestinale. Les très belles observations de CHAPTAL et collaborateurs ont permis à ces auteurs d'isoler la levure pathogène à différentes étapes de sa migration et de sa généralisation. Trois enfants avaient été traités pour staphylococcie digestive par l'administration prolongée d'antibiotiques, chez le premier malade, le *Monilia albicans*, à partir de lésions buccolabiales importantes, colonisa l'appareil digestif, puis les voies urinaires, et passa enfin dans le sang où il fut retrouvé à l'hémoculture. Il détermina enfin deux abcès sous-cutanés à l'exclusion de tous germes pyogènes. Chez le second malade, le *Monilia albicans* envahit, à partir de lésions bucco-pharyngées, le larynx et le tractus digestif. Chez le troisième enfin, en l'absence de lésions, buccales précises, le *Monilia albicans* fut retrouvé dans les selles et dans les urines. L'arrêt prématuré du traitement antibiotique entraîna dans les deux cas la réalisation d'une staphylococcie pulmonaire grave.

MOZZICONACCI a réuni onze observations concernant des accidents analogues, et a insisté sur l'importance de la recherche des levures dans les urines. Cependant tous les candida ne sont pas pathogènes.

Ainsi, dans la grande majorité des cas, le micro-organisme est mis en évidence, et se révèle être un *Candida albicans*, exceptionnellement un *Aspergillus*.

L'antibiotique incriminé.

Les observations que nous avons pu réunir montrent le rôle de la plupart des agents antibiotiques : pénicilline, streptomycine, auréomycine, terramycine, et même isoniazide (deux cas de PESLE et LABERLE)

enfin, sulfamides. Il est d'ailleurs difficile d'affirmer qu'un antibiotique plutôt qu'un autre a pu être responsable des infections fongiques observées, car dans tous les cas le traitement a comporté plusieurs antibiotiques, associés ou alternés. Nous pouvons cependant dire que la streptomycine et la pénicilline ne semblent qu'exceptionnellement en cause, alors que l'auréomycine paraît responsable de la plupart des accidents..

KLIGMAN a écrit dans ce sens que les antibiotiques récents à large spectre d'action paraissaient entraîner plus de réactions toxiques que la pénicilline. LIPNIK et KLIGMAN ont constaté la présence en quantité abondante de *C. albicans* au niveau de la muqueuse buccale et dans les fèces des sujets traités par ces antibiotiques à effets multiples, c'est-à-dire actifs sur toute une gamme de germes pathogènes, Gram positifs et Gram négatifs. Les levures appartiennent à la flore buccale et intestinale normale en dehors de tout traitement antibiotique, mais elles n'existent qu'en faible quantité ; au milieu de nombreux germes microbiens. Ces antibiotiques à large spectre ne stérilisent ni la cavité buccale, ni le tractus digestif, mais, en supprimant rapidement les micro-organismes sensibles, ils favorisent la prolifération des germes résistants qui remplacent la flore originelle. Ainsi se constitue une nouvelle population bactérienne déterminée par l'action biologiquement sélective de l'antibiotique. Au niveau de la cavité buccale, la flore normale, surtout gram-positif et sensible aux antibiotiques, se transforme en une flore surtout gram-négative et antibiotique-résistante, dans laquelle le *C. albicans* peut prédominer.

Partant des observations cliniques, des auteurs tels que PAPPENFORT et SCHALL, MOORE, ont étudié ces effets de l'auréomycine sur les levures ; monilia, *Candida Albicans*, in vivo et in vitro. PAPPENFORT a montré que l'auréomycine provenant des capsules dosées à 250 mg stimulait la croissance de *C. albicans* in vitro. Pour cet auteur, l'action est due à une substance inerte de soutien présente dans la capsule : l'ion phosphate présent dans un phosphate de calcium. Par contre, Moore pense que l'effet stimulant la croissance des levures exercé par l'auréomycine est purement qualitatif. Des recherches quantitatives n'ont pas mis en évidence un pouvoir favorisant la croissance de *C. albicans* de la part de l'auréomycine, la pénicilline, la chloromycétine, la terramycine. Pour CAMPBELL et SASLAW, la streptomycine possède une action stimulante sur la croissance d'un certain nombre de

levures pathogènes; cependant ils n'ont pu mettre en évidence un renforcement de l'infection fongique expérimentale chez l'animal traité par la streptomycine : ainsi, on manque de preuves convaincantes de la stimulation directe de la croissance des levures par les antibiotiques.

Que nous apportent les expériences in vivo ? L'inoculation intraveineuse de *C. albicans* à la souris entraîne régulièrement en dix jours la mort de l'animal par lésion rénales. L'inoculation intra-péritonéale provoque une infection plus chronique, généralement plus bénigne, dont la mortalité ne dépasse pas 10 %. On possède donc le moyen d'estimer expérimentalement les effets des antibiotiques sur les infections fongiques chroniques et aiguës provoquées chez la souris. Or, les résultats des recherches sont assez décourageants et contradictoires :

FOLEY et WINTER considèrent d'après leurs expériences que la pénicilline exalte l'infection fongique inoculée au lapin et à l'embryon de poulet. Les recherches étendues de KLIGMAN n'ont, par contre, pas réussi à démontrer que les antibiotiques exerçaient une quelconque influence sur l'évolution des moniliases expérimentales chroniques et aiguës de la souris, du lapin et de l'embryon de poulet. Ces produits d'usage courant n'enrayent pas la maladie mais ne la potentialisent pas davantage. Et KLIGMAN arrive à la conclusion toute négative que les antibiotiques à large spectre d'action ne favorisent pas la croissance in vitro de *C. albicans*, pas plus qu'ils n'exaltent les mycoses expérimentalement inoculées à l'animal, moniliase, blastomycose, histoplasmosse, coccidioidomycose, sporotrichose.

Il semble donc qu'il faille trouver à l'apparition des infections fongiques au cours du traitement antibiotique un mécanisme autre que celui d'une action directe du produit sur les levures. Nous reviendrons sur ce point à propos de la pathogénie des infections fongiques qui nous occupent

La voie d'administration :

On serait tenté de penser que puisque les lésions mycosiques débutant au niveau de la cavité buccale pour se propager ensuite dans le tractus digestif, et de là gagner le torrent circulatoire, l'administration orale de l'antibiotique favoriserait davantage ces accidents que la voie paravénale. Il semble qu'il n'en soit rien. KLIGMAN a comparé les effets

de l'administration buccale à ceux de l'injection intra-péritonéale chez les animaux infectés sans constater de différence d'action. LELONG a signalé que ces accidents peuvent survenir non seulement à la suite de l'administration des antibiotiques par voie buccale, mais également lorsqu'on a recours à la voie intra-musculaire ou intra-veineuse.

La maladie traitée :

On peut se demander si la forme et la localisation de la maladie causale qui a motivé le traitement antibiotique pouvaient avoir un rôle quelconque dans l'apparition des complications fungiques. Naturellement il faut que l'évolution ait été suffisamment prolongée pour que le traitement antibiotique ait occupé plusieurs semaines ou mois, et cependant, la streptomycinothérapie antituberculeuse ne semble guère comporter de complications fungiques.

Certains cas semblent en faveur d'une identité de localisation et de la maladie primitive, et de l'infection secondaire. Nous avons relevé des staphylococcies digestives de l'enfant dont le traitement antibiotique s'est compliqué de surinfections bucco-digestives mycosiques ; des mycoses pulmonaires à la suite du traitement antibiotique de broncho-pneumonie. Il est difficile de généraliser ces rapports topographiques de l'infection primitive et de la mycose secondaire.

Dans les cas graves où l'infection fungique s'est généralisée, on trouve habituellement des lésions d'abord buccales, puis digestives, les levures sont isolées dans les frottis muqueux de la cavité orale, dans les fèces ; puis elles passent dans le sang tandis qu'elles déterminent des foyers infectieux dans la plupart des viscères.

On peut penser qu'une maladie causale grave aura plus de chances de favoriser ultérieurement la surinfection fungique non seulement parce qu'elle aura nécessité un traitement antibiotique intensif et prolongé, déterminant lui aussi un terrain fragile, mais parce que par elle même elle aura fléchi les moyens de défense de l'organisme.

Nous allons envisager, à la lumière de ces circonstances étiologiques - d'ailleurs, nous venons de le voir, assez mal précisées - les hypothèses permettant de mieux comprendre le mécanisme pathogénique de ces accidents de l'antibiothérapie.

IV. Etude Pathogénique.

L'accord est loin d'être réalisé sur la pathogénie des infections fungiques compliquant les traitements antibiotiques. Pour LIPNIK et ses collaborateurs, *Candida albicans* étant l'hôte normal des voies respiratoires et du tractus digestif, il est probable qu'il existe en quantité comparable chez tous malades traités par les antibiotiques, qu'ils présentent ou non des complications cliniques, des lésions des muqueuses buccales. Par ailleurs, la moniliase est rarement signalée, relativement au nombre considérable des malades traités par les antibiotiques.

Nous avons vu qu'in vitro, les antibiotiques à large rayon d'action ne paraissaient pas avoir d'effet stimulant sur le croissence de *Candida albicans*. Aussi KLIGMAN est-il arrivé à penser que le pullulement du *Candida albicans* pouvait être dû, comme c'est le cas pour d'autres effets secondaires des antibiotiques, à une déficience en vitamines, à des réactions allergiques, à la maladie causale ayant commandé le traitement. Pour cet auteur, le fait d'isoler le *Candida albicans* au niveau des lésions ne suffit pas à affirmer que celles-ci sont bien secondaires à l'infection fungique ; et même l'action favorable de la thérapeutique iodée ne lui semble pas convaincante.

On admet plus volontiers actuellement que la prolifération anormale des levures est due au déséquilibre microbien, lui-même causé directement par les antibiotiques, et aussi à une modification des sécrétions des muqueuses se traduisant cliniquement par une glossite, une rectite.

KLIGMAN replace le problème des infections fongiques des traitements antibiotiques dans le cadre plus vaste de la résistance et de la sensibilité microbienne. Tout d'abord, il souligne, le fait que tout un éventail d'antibiotiques est actuellement administré à tout sujet atteint d'affection chronique mal définie. Or, les mycoses sont des infections chroniques souvent disséminées, débutant par des symptômes vagues, et pouvant demeurer non diagnostiquées pendant les mois qui suivent leur début. Dans certains cas il est possible qu'une fois le diagnostic posé, on attribue la mycose à un traitement antibiotique antérieur, qui n'est en fait qu'un phénomène associé, et nullement un facteur causal.

Il semble que les infections fongiques soient plus fréquentes qu'autrefois, en particulier chez les sujets âgés et affaiblis. Peut-être s'agit-il là d'un pouvoir pathogène actuellement accru de *C. albicans*. Mais en regard du nombre élevé des traitements antibiotiques, les mycoses restent rares en particulier sous leurs formes localisées. Même chez les sujets âgés, débilisés, la moniliase buccale reste exceptionnelle.

Il semble que la question des infections fongiques du traitement antibiotique puisse à juste titre être incluse dans le problème plus vaste des complications infectieuses de la chimiothérapie. Nous nous expliquons :

On sait que l'administration d'antibiotiques est suivie de la régression ou de la disparition des germes sensibles au médicament utilisé, les micro-organismes résistants vont non seulement persister, mais prédominer dans la flore bactérienne nouvellement conditionnée. SOMMER & FAVOUR ont décrit, à titre d'exemple, des complications biologiques de la pénicillinothérapie, le cas de quatre sujets traités pour infections respiratoires récidivantes ou pour complications chirurgicales chez qui, après une amélioration temporaire, le traitement antibiotique entraîna la constitution d'une broncho-pneumonie à micro-organismes gram-négatifs pénicillino-résistants. Les germes pathogènes en cause, *E. coli*, *proteus*, *pseudomonas*, n'étaient qu'une partie de la flore résistante, devenue de ce fait prédominante. La nouvelle flore microbienne avait produit une nouvelle maladie non pas parce que les germes résistants étaient particulièrement virulents, mais parce qu'il leur était permis d'agir en prédominance sur un terrain favorisant, chez des malades chroniques dont la résistance

organique avait fléchi. Cette explication pathogénique, séduisante, rend compte des résultats négatifs obtenus in vitro et in vivo avec les antibiotiques agissant directement sur les levures en les infections provoquées par elles expérimentalement. Il ne manque pas d'exemples de surinfection post-antibiotiques ; cependant les cas en restent assez rares pour que ces surinfections ne puissent être considérées comme des accidents graves et fréquents du traitement antibiotique.

Il nous apparaît que le mécanisme pathogène le plus acceptable des surinfections fongiques puisse s'expliquer par l'une des hypothèses suivantes :

le traitement antibiotique ne réalise pas la stérilisation des régions normalement peuplées de micro-organismes. Après une période de temps de traitement variable, les germes résistants constituent une nouvelle flore microbienne. Ces germes peuvent provenir d'origines diverses :

- 1° - Ils peuvent représenter les germes - bacilles ou levures - présents initialement mais en faible quantité ; à ce moment ils étaient limités dans leur pullulement par la présence de micro-organismes plus nombreux, prédominants.
- 2° - Les micro-organismes responsables des surinfections post-antibiotiques pourraient provenir d'une source infectante extérieure ;
- 3° - Des micro-organismes primitivement sensibles aux antibiotiques pourraient, par une adaptation biologique et des modifications de comportement, devenir résistants.

En fait, en ce qui concerne les levures, il nous semble que seule la première hypothèse s'accorde bien aux faits d'observation. *C. albicans* est présent dans la flore buccale digestive normale ; la disparition des éléments microbiens antibiotisensibles en permet la prolifération, la prédominance, avec réalisation de manifestations pathologiques mycosiques. L'hypothèse d'une résistance acquise ne saurait être retenue, puisque les levures sont toujours résistantes aux antibiotiques actuellement utilisés. Dans tout traitement antibiotique il faut s'attendre à la constitution d'une flore résistante, ou non susceptible, que cette

flore soit composée de microbes et de levures d'emblée et de nature résistants, qui deviennent prédominants du fait de l'élimination des autres éléments, ou qu'il s'agisse de micro-organismes primitivement sensibles et ayant acquis une résistance du fait d'un contact prolongé avec l'antibiotique.

Dans la grande majorité des cas, l'élimination des germes sensibles et leur remplacement par des éléments résistants ou non sensibles n'a pas de traduction clinique.

Mais dans certains cas, et en particulier lorsque les défenses organiques de l'hôte affaibli par la maladie causale sont défailantes, la flore originellement résistante, composée le plus souvent d'organismes de faible virulence, acquiert un pouvoir pathogène élevé. A côté des germes gram-négatifs d'emblée insensibles aux antibiotiques, *E. coli*, *pseudomonas*; *proteus*, il faut placer les levures, surtout *C. albicans*, éventualité peu fréquente et généralement sans graves conséquences. Ce n'est qu'exceptionnellement que des infections fungiques graves, telles que celles que nous avons rapportées, viennent compliquer le traitement.

La situation semble beaucoup plus sombre lorsque la résistance aux antibiotiques est acquise par des germes non primitivement résistants, tels que certains staphylocoques, et le streptocoque hémolytique. Ce dernier est toujours hautement virulent, et l'apparition de souches résistantes entraîne de graves complications cliniques. Le problème de ces infections staphylococciques et streptococciques post-antibiotiques est de beaucoup plus grande importance, par leur fréquence et leur gravité, que celui des surinfections fungiques, le plus souvent bénignes, et beaucoup plus rarement observées, en particulier dans leurs formes sévères.

Il ne paraît donc pas exact de parler d'une exaltation de la virulence des levures au contact des antibiotiques à large spectre d'action. Cependant puisque les surinfections fungiques sont susceptibles de survenir au cours du traitement antibiotique, et quel qu'en soit le mécanisme pathogénique exact, il nous en faut tenir compte, et envisager les moyens de prophylaxie et de traitement de ces complications qui, tout en augmentant actuellement de fréquence, demeurent encore exceptionnelles.

V. Prophylaxie et traitement.

La possibilité de voir survenir une surinfection par germes résistants est un nouvel argument pour que les indications du traitement antibiotique soient limitées aux cas qui le justifient. On sait que bien souvent des avertissements ont été donnés aux cliniciens sur les risques encourus à utiliser trop largement les antibiotiques : au premier rang de ces risques, se place la résistance microbienne, soit acquise par le malade, soit conférée aux germes susceptibles d'infecter d'autres sujets. La sulfamidorésistance, puis la pénicillinérésistance du gonocoque, sont trop connues pour que nous y insistions.

Limiter les traitements antibiotiques aux indications strictes est certes la ligne de conduite qui domine toute thérapeutique ; de même, on saura limiter la durée du traitement, sa posologie, sans tomber d'ailleurs dans l'excès qui expose par l'emploi de doses faibles, à susciter la résistance microbienne.

En ce qui concerne les complications qui nous occupent ici, on a pensé préconiser l'emploi systématique d'antifongiques à associer à l'antibiotique choisi. Mais aussi, longtemps que les mycoses post-chimiothérapiques restent rares et bénignes, cette association ne semble pas utile.

Il est par contre de toute nécessité de dépister précocement la nature fungique des surinfections, afin de leur opposer le traitement spécifique qui seul agira sur elles. L'arrêt de l'antibiotique est évidemment nécessaire ; CHAPTAL a ainsi obtenu la régression des lésions fungiques, mais également enregistré la reprise de la prolifération du germe

pathogène contre lequel il luttait, ici le staphylocoque. Chez les nourrissons traités par cet auteur, la suppression de l'antibiotique permit la réalisation d'une staphylococcie pulmonaire grave. On dut donc reprendre le traitement antibiotique, mais sous la protection d'antifongiques, iode, anti-histaminiques de synthèse (multergan) et vitamine B.

BAZEX a étudié les moniliases, bucco-pharyngées, digestives anogénitales et pulmonaires susceptibles de survenir à la suite des thérapeutiques antibiotiques, et a montré qu'à côté des formes frustes, des manifestations graves pouvaient survenir : dans son observation personnelle, le traitement n'avait comporté que la terramycine ; des injections intra-musculaires de vitamine B 12 devaient amener la guérison rapide des foyers fungiques, et en prévenir la réapparition à la reprise du traitement.

WOODS, HARRIS et LEITNER, admettent que des troubles de la biosynthèse vitaminique au cours de traitement antibiotique doivent être rendus responsables du fléchissement de la résistance de l'hôte. Aussi utilisent-ils, pour la prévention et le traitement des infections fungiques compliquant les cures antibiotiques, les injections parentérales du complexe vitaminique B.

La rareté et l'habituelle bénignité des accidents fungiques nous paraissent rendre inutiles, répétons-le, l'administration préventive systématique d'antifongiques. Mais le thérapeute ne doit pas perdre de vue la possibilité de ces complications, et dès l'apparition d'un signe clinique en leur faveur, il faut recourir au traitement spécifique seul capable d'enrayer l'évolution de la surinfection, et de protéger le malade contre des accidents qui, pour être rares, n'en sont pas moins parfois graves.

VI. CONCLUSIONS.

I. Notre attention a été attirée par des observations de surinfections fungiques compliquant le traitement antibiotique, et qui sont actuellement rapportées avec une fréquence accrue. Aussi avons-nous jugé intéressant de chercher, par l'étude des circonstances dans lesquelles ces accidents surviennent, à préciser leur portée pratique, leur mécanisme pathogénique, leur prévention et leur traitement.

II. Les formes cliniques des mycoses secondaires au traitement antibiotique sont très variables, allant de lésions bucco-pharyngées bénignes aux syndromes diarrhéiques, et aux localisations polyviscérales graves, pulmonaires, rénales endo et myocardiques, méningées, et à la grande septicémie terminale, d'ailleurs exceptionnelle.

III. La levure en cause est presque uniquement *Candida* (*Monilia*) *albicans* ; exceptionnellement, une variété d'*Aspergillus*. Tous les antibiotiques à large spectre d'action paraissent pouvoir être à l'origine des accidents, avec cependant prédominance, par ordre de fréquence décroissante, de l'auréomycine, la chloromycétine, la terramycine, la pénicilline, et la streptomycine, enfin les sulfamides et l'isoniazide. Les traitements associés, prolongés, peut-être la voie buccale (encore que certains cas concernant des sujets traités par injections intra-musculaires et intra-veineuses) ; la maladie causale, surtout chronique, de siège digestif et pulmonaire entraînant des localisations fungiques analogues, autant de facteurs peut-être favorisants.

IV. Le mécanisme pathogène des surinfections fungiques post-antibiotiques reste discuté. Il semble cependant que l'hypothèse selon laquelle les levures, hôtes habituels et normaux de la cavité buccale et des voies digestives, et originellement résistantes aux antibiotiques, trouvent après action de ceux-ci sur les germes sensibles le champ libre pour leur pullulement, doive être retenue. Présentes en faible quantité dans la flore normale, les levures deviennent prédominantes et facilement pathogènes après élimination des bacilles sensibles aux antibiotiques.

V. L'habituelle bénignité et la relative rareté des surinfection fungiques post-antibiotiques rendent inutiles les mesures préventives systématiques. Toutefois, la possibilité de tels accidents doit être connue et toute manifestation suspecte sera traitée d'urgence par le traitement d'épreuve ioduré spécifique, les anti-histaminiques de synthèse, la vitaminothérapie B. Appliqué à temps, un tel traitement non seulement fera disparaître les phénomènes pathologiques, mais encore permettra généralement de poursuivre l'antibiotique dont la suspension prématurée risquerait de favoriser la reprise de l'infection primitive.

Vu: Le Président de Thèse

Professeur LEMAIRE

Vu: Le Doyen de la Faculté
de Médecine de Paris

Professeur L. BINET

Vu et Permis d'imprimer:

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. SARRAILH

VII. Bibliographie.

- A. BAZEX : Moniliases compliquant les thérapeutiques antibiotiques.
Leur traitement par la vitamine B 12 Soc. Méd. Chir.
Toulouse 29 Mai 1951.
- J. BRISOU : Flore intestinale des sujets traités par les antibiotiques
A. ARDISSOU : Ann. Inst. Pasteur LXXXII p. 603 1952
- J. BRISOU : Affections chroniques par microbisme sélectionné et substitué.
Presse Méd. LX p.353 12 mars 1952.
- C. BROWN jr : Fatal fungus infections complicating antibiotic therapy.
S. PROPP Journ. Am. Med. Assoc. CLII p. 206-207 16 mai 1953
C.M. GUEST
R.T. BEEBE
L. EARLY
- R. CARRON : Méningite à "Candida albicans" après antibiothérapie prolongée locale et générale.
P. CHAVANIS Réun. Lyon. Pédi. 8 nov 1953 et Pédiatrie n° 4 1954.
- J. CHAPTAL : Accidents de la thérapeutique antibiotique prolongée. Pathologie de la levure chez l'enfant (Apropos de trois observations dont l'une avec hémoculture positive à Candida albicans)
G. ROUX Soc. Pédi. 18 mai 1954
R. JEAN Soc. Sc. Méd. Biol. Montp. 15 jan.1954
Mme Cl. CAMPO
A. BERTRAND
- C.C. CHEWNING : Jr Colitis following oral administration of aureomycin and terramycin.
Virginia Med. Monthly LXXIX p.136.137 mars 1952
- R. CLEMENT : L'infection à bacille pyocyanique chez l'enfant
L. MILLIARD Presse Méd. LXI p. 661.662 9 mai 1953
- A. DURCUX : Pycose pulmonaire mortelle provoquée par les antibiotiques
JARNIOU Bull. Méd. Soc. Méd. Hôp. Paris 28 mai 1954
GRANOTIER Soc. Fr. Path. Resp. 13 juin 1954
OUGIER
LEMAIRE
- J. DUVERNE : Les infections cutanées graves. Apropos de trois observations.
R. BONNAYME Soc. Fr. Dermat. Syth. Réu. Réu. Lyon 24 mars 1954
R. MOUNIER

- P.L. GAUSEWITZ : Total genralized moniliasis, report of a case Am. Journ.
F.Z. JONES Clin. Path. XXI p. 41.49 janv. 1951
G. WORLEY jr
- R. GOIFFON : Signes corpologiques des diarrhées par antibiotiques
B. GOIFFON
- A.M. KLIGMAN : Are fungus infections increasing as a result of antibiotc
therapy.
Jour. Am. Med. Assoc. CXLIX pK 979.983 12 juil. 1952
- A.P. KLOTZ : Auréomycin proctitis ans dolitis
W.L. PALMER Gastro-Entérol. XXV p. 44 1953
J.B. KIRSNER
- M.J. LIPNIK : Antibiotics and fungus infections
A.M. KLIGMAN Jour. Invest. Dermat. XVIII p. 247.260 mars 1952
R. STRAUSS
- L.V. MAC VAY : A study of moniliasis in aureomycin tehrapy
D.H. SPRUNT Proc. Soc. Exp. Biol. Med. LXXVIII p. 759.761 dec. 1951
- R.W. OBLATH : Pulmonary moniliasis
D.H. DONATH Ann. Int. Med. XXXV p. 97.II6 juill. 1951
H.G. JOHNSTONE
W.J. KERR
- PESLE : Deux cas de moniliase digestive au cours de traitement
LABIGUERIE par l'isoniazide
Soc. Fr. Tub. 13 juin 1953
- A. PLICHET : Les infections fungiques compliquant la thérapeutique par
les antibiotiques
Presse Méd. LX p. 1209 13 Sept. 1952
- J.L. SHARP : Grewth of Candica albicans during antibiotic thérapy
Lancet I p. 390. 392 20 Fev. 1954
- T. TCHASZEWSKI : Side eff cts of chloramphenicol and aureomycin with special
reference to oral lesions
Brit. med. Jour. I p. 388.392 24 Fev. 1951
- J. WATRIN : Les moniliasse cutanées et viscérales. Question d'actualité
J. BEUREY clinique et biologique
J. MOUGEOLLE Soc. Méd. Nancy 27 janv. 1954
A. MOUREY
- J.W. WOODS : Monilial infections complicating the therapeutic use of
I.H. MANNING jr antibiotics
G.N. PATTERSON Jour. Am. Med. Assoc. CXLV p; 207.2II 27 janv. 1951
- L.E. ZIMMERMANN: Candida and aspergillus endocarditis with comments en the
role of antibiotics in dissemination of fungus disease
Arch. Of Path. L p. 291.605 Nov 1950

- P. BRUYET : Les désordres intestinaux consécutifs à l'emploi des antibiotiques.
L'Evolution Pharmaceutique, Mai 1954, II.
- R. CARRON & FRANCOIS R. : Les intoxications chez l'enfant et leur traitement.
Pédiatrie, 1954, N° I, 77.
- CREYX M. LENG.LEVY J. & LABORIE G. - : A propos des accidents provoqués par les antibiotiques fungiques.
Jour. de Méd. de Bordeaux, N° 5, Juillet 1954, 680-4
Très importante bibliographie.
- DUCHESNAY G. : Les accidents thérapeutiques provoqués par les antibiotiques d'origine fungique.
Thérapie, 1953, N° 4, 632.662. Bibliographie.
- MICHON, de LAVERGNE, PICARD - : A propos d'une éventuelle carence et Vitamine K sous l'influence des antibiotiques à action intestinale.
La Semaine des hôpitaux, N° 29, 2 Mai 1954, 1800.
- MEUDENAERE & BOELS (Gand) - : Entérite fulminante et antibiotiques
Le Scalpel, n° 15, 10 Avril 1954, 384.
- MORHARDT P.E. : Antibiotiques, flore microbienne et mycoses.
Le Concours Médical, N° 7, 13 Février 1954, 631.
- MURATORE R. : Les accidents des antibiotiques.
Le Concours Médical, N° 19, 8 Mai 1954, 1899.
- VARAY A. : Les entérites à staphylocoques, complications des traitements d'antibiotiques.
Presse Médicale, 20 Mars 1954, 440.
- VERLEY-LECLERC R. : Accidents de l'antibiothérapie d'origine fungique.
Revue de Phytothérapie, Février 1954, 27.
- WATRIN J. : Les moniliases cutanées.
Revue Med. de Nancy, 1er - 15 Avril 1954, 240.251.

